

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11) Publication number: 100263872 B1
 (43) Date of publication of application: 23.05.2000

(21) Application number: 1019980009996
 (22) Date of filing: 12.03.1998

(71) Applicant: HYON, MYUNG HO
 JIN, JONG SONG
 LEE, WON JAE

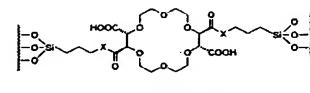
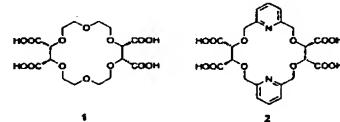
(72) Inventor: HYON, MYUNG HO
 JIN, JONG SONG
 LEE, WON JAE

(51) Int. Cl C07B 57 /00

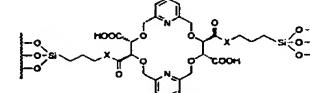
(54) LC CHIRAL FIXED PHASE FOR OPTICAL RESOLUTION OF RACEMIC COMPOUND HAVING PRIMARY AMINO GROUP AND CHIRAL COLUMN FILLED WITH THE SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: A LC chiral fixed phase is provided to effectively react in the optical resolution of racemic compounds such as medicines having primary amino group by covalent bonding optically activated compounds with silica gel. CONSTITUTION: The LC chiral fixed phase for efficiently reacting in the optical resolution of racemic compounds having primary amino group is produced by covalent bonding (18-crown-6)-2,3,11,12-tetracarboxylic anhydride or bispyridino-(18-crown-6)tetra carboxylic anhydride with the aminopropyl silica gel or mercapto-propyl silica gel. The tetracarboxylic anhydrides are prepared by reacting (18-crown-6)-2,3,11,12-tetracarboxylic acid ((2R,3R,11R,12R)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclo octadecane-2,3,11,12-tetracarboxylic acid) of formula 1 or bispyridino-(18-crown-6)tetra carboxylic acid ((4R,5R,15R,16R)-3,6,-14,17-tetracarboxylic acid) of formula 2 with acetic anhydride. The chiral fixed phase is preferably CSP3 and CSP4 and forms the chiral column.



CSP 3. X = NH & S



CSP 4. X = NH & S

COPYRIGHT 2001 KIPO

Legal Status

Date of request for an examination (19980312)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20000428)

Patent registration number (1002638720000)

Date of registration (20000523)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

Number of trial against decision to refuse ()

Date of requesting trial against decision to refuse ()

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(5) Int. Cl. C07B 57/00	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년08월16일 10-0263872 2000년05월23일
(21) 출원번호 10-1998-0009996	(65) 공개번호 (43) 공개일자	특1999-0075668 1999년10월15일
(22) 출원일자 1998년03월12일		
(73) 특허권자 현명호 대한민국 000-000 부산광역시 동래구 연산9동 388-1 한양아파트 32-808 진종성 대한민국 609-391 부산광역시 금정구 장전1동394-2번지(1/4) 이원재 대한민국 305-340 대전광역시 유성구 도룡동 381-42 엘지아파트 8동 203호		
(72) 발명자 현명호 대한민국 609-311 부산광역시 금정구 구서1동 267번지 경보아파트 905호 이원재 대한민국 305-340 대전광역시 유성구 도룡동 381-42 엘지아파트 8동 203호 진종성 대한민국 609-391 부산광역시 금정구 장전1동394-2번지(1/4)		
(74) 대리인 김영옥		
(77) 심사청구 심사관: 고태욱		
(54) 출원명 일차 아미노기를 가지는 라세미 화합물의 광학분할을 위한LC용 키랄고정상 및 이들로 충진된 키랄칼럼		

요약

본 발명은 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1 [(2R,3R,11R,12R)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane-2,3,11,12-

tetraacrylic acid] 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2 [(4R,5R,15R,16R)-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-

본 발명은 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2를 아세트산 무수율과 반응시켜 제조된 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 무수율 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 무수율을 아미노프로필 실리카 젤 혹은 머캅토프로필 실리카 젤과 반응시켜 제조된 도 1과 같은 키랄고정상들(CSP 3 및 CSP 4)과 이들 키랄고정상들로 충진된 LC 용 키랄칼럼들로 된 것에 요지가 있다.

대표도

도

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명 CSP3 및 CSP4의 화학적 구조도

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 퀴놀론계 항생제, 아미노 알코올, 아미노산 등과 같이 일차 아미노기를 가지고 있는 라세미 화합물(라세미 의약품 포함)들을 구성하는 두 개의 광학이성질체를 분리하는데 사용할 수 있는 LC 용 키랄고정상들과 이 키랄고정상들로 충진된 키랄칼럼의 제조에 관한 것이다.

생리활성을 나타내는 많은 의약품들이 광학활성일 뿐만 아니라 서로 다른 절대배열을 가진 의약품들이 인체내에서 서로 다른 약리작용을 나타내는 예들이 많이 알려짐에 따라 라세미 의약품들을 구성하는 두 개의 광학 이성질체를 분리하고 광학활성 의약품들의 광학순도를 측정할 수 있는 LC 용 키랄 고정상 및 키랄칼럼에 대한 관심은 화학, 의학, 약학 등의 분야에서 점점 더 커지고 있다.

많은 키랄 의약품들이 일차 아미노기를 가지고 있기 때문에 일차 아미노기를 가지는 키랄 화합물들의 두 광학이성질체를 쉽게 광학분할하고 또 광학순도를 손쉽게 측정할 수 있는 LC 용 키랄고정상과 이 키랄고정상으로 충진된 키랄칼럼은 키랄 의약품을 개발하고 연구하는데 유용하게 쓰일 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명은 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2를 적절한 방법으로 실리카 젤에 공유결합시켜 일차 아미노기를 가지는 라세미 의약품 등의 광학분할에 유용하게 사용할 수 있는 LC 용 키랄고정상을 제조하고 제조된 키랄고정상을 LC 용 공 칼럼에 충진시켜 LC 용 키랄칼럼을 제조하고자 하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

1. 키랄고정상의 제조 방법

LC 용 키랄고정상은 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2를 아세트산 무수물을 반응시켜 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산의 무수물을 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산의 무수물을 제조하고 이것을 아미노프로필 실리카 젤 혹은 머캅토프로필 실리카 젤과 반응시켜 제조된다.

구체적인 방법은 아래와 같다.

100 mL의 플라스크에 300 mg의 광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1 혹은 광학활성인 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2와 30 mL의 정제한 염화 아세틸을 넣고 아르곤 기류하에서 24 시간 동안 환류한다.

용액이 투명하게 됨을 확인한 후 반응을 멈추고 강압하여 용매를 완전히 제거하면 흰색 고체인 광학활성 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 무수물 혹은 광학활성 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 무수물이 얻어진다.

이와 동시에 2.8 g의 아미노프로필 실리카 젤 (혹은 머캅토프로필 실리카 젤)을 Dean-Stark trap이 장치된 250 mL의 이구 등근바닥 플라스크에 가하고 여기에 정제된 벤젠 100 mL를 가하여 2 시간 동안 환류함으로서 아미노프로필 실리카 젤 (혹은 머캅토프로필 실리카 젤)에 흡착되어 있는 수분을 완전히 제거한다.

상기 수분이 완전히 제거된 아미노프로필 실리카 젤 (혹은 머캅토프로필 실리카 젤)이 부유되어 있는 용액의 벤젠을 강압 증발기를 사용하여 제거한다.

여기에는 정제한 디클로로메탄 20 mL와 트리에틸아민 0.23 mL를 가하고 반응 용기의 온도를 0 °C로 낮춘다.

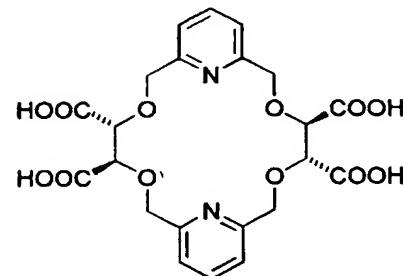
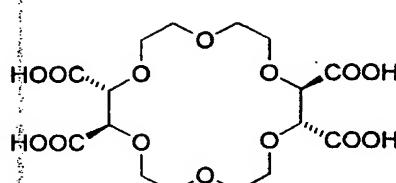
여기에는 10 mL의 정제한 디클로로메탄에 용해된 위에서 합성한 광학활성 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 무수물을 혹은 광학활성 비스피리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 무수물을 저어주면서 천천히 가한 후 전체 반응 혼합물을 상온에서 2 일동안 저어준다.

이 과정에서 모든 반응은 아르곤 기류하에서 실시한다.

합성된 변형 실리카 젤은 유리 여과기를 이용하여 메탄올, 디클로로메탄, 아세트산 에틸, 헥산의 순으로 씻고 건조하여 키랄고정상 CSP 3 혹은 CSP 4를 얻는다.

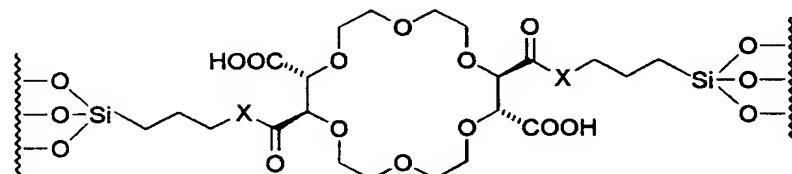
상기 키랄고정상의 제조방법과 관련된 화합물 1과 2의 구조 및 합성된 키랄고정상들(CSP 3 및 CSP 4)의 구조와 관련된 화학식 1은 다음과 같다.

화학식 1

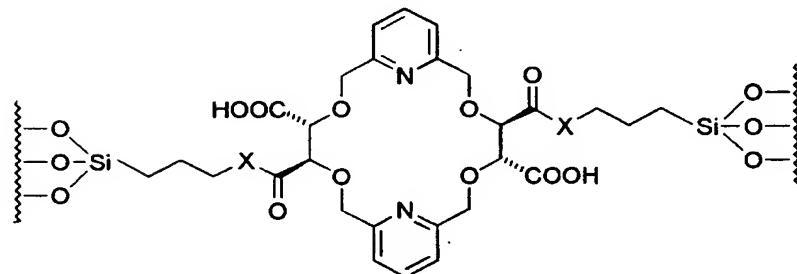


1

2



CSP 3, X = NH 혹은 S



CSP 4, X = NH 혹은 S

2. 키랄 칼럼의 제조

상기에서 합성한 키랄고정상 CSP 3 혹은 CSP 4를 메탄올에 부유시키고 슬러리 충진기를 이용하여 HPLC 용 스텐레스강 공 칼럼에 충진하여 키랄 칼럼을 제조한다.

3. 광학분할의 실시예

본 발명에서 그 제조 방법이 알려진 키랄고정상을 HPLC 용 공 칼럼에 충진하여 제조된 키랄 칼럼을 라세미 화합물의 광학분할에 응용한 실시예는 아래와 같다.

실시예

퀴톨론계 항생제로 쓰일 수 있는 화합물과 라세미 아미노산 및 기타 일차 아미노기를 가지고 있는 라세미 화합물들을 키랄고정상, CSP 3(X=NH)이 충진된 키랄 칼럼상에서 광학분할하였을 때 광학분할의 예는 다음의 표 1과 같다.

[표 1]

키랄고정상, CSP 3(X=NH)이 충진된 키랄 칼럼상에서 라세미 화합물들의 광학분할.

라세미 화합물	k_1	k_2	α	R_s	조건
	12.89	15.84	1.23	0.71	A
	1.16	1.40	1.21	0.81	A
	0.94	1.82	1.93	1.33	B
	0.55	0.90	1.64	0.81	B
	0.36	0.60	1.66	1.29	B
	1.85	2.45	1.33	0.68	B
	2.27	5.60	2.47	3.75	B
	0.70	1.03	1.47	1.31	B

k_1, k_2 는 capacity factor, a 는 Separation factor, R_s 는 Resolution factor 입니다.

조건 A : 용매=80 % CH_3OH in H_2O + 10 mM H_2SO_4 (pH=1.6), 온도=20°C, 유속=1.2 mL/min.

조건 B : 용매=15 % CH_3OH + 0.1 % HClO_4 in H_2O (pH=1.5), 온도=18°C, 유속=0.5mℓ/min. 조건 C : 용매=80 % CH_3OH in H_2O + 10 mM HClO_4 (pH=2.0), 온도=20°C, 유속=0.5mℓ/min.

발명의 효과

이상의 본 발명은 전술한 실시예에서 살펴본 바와 같이 본 발명에서 제조된 키랄고정상으로 충진된 키랄컬럼들은 일차 아미노기를 가지고 있는 라세미 화합물들의 두 광학이성질체를 아주 효과적으로 광학분할함을 알 수 있으며 이러한 화합물들의 광학분할에 유용하게 응용될 수 있을 것으로 기대되는 것으로, 일차 아미노기를 가지는 키랄 화합물들의 두 광학이성질체를 쉽게 광학분할하고 또 광학순도를 쉽게 측정할 수 있게 되어 키랄 의약품을 개발하고 연구하는 데 유용하게 이용될 수 있는 등의 여러 잇점과 효과를 제공하는 것이다.

(57) 청구의 범위

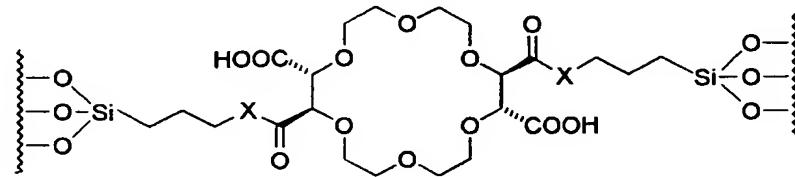
청구항 1.

광학활성인 (18-크라운-6)-2,3,11,12-테트라카르복시산 1

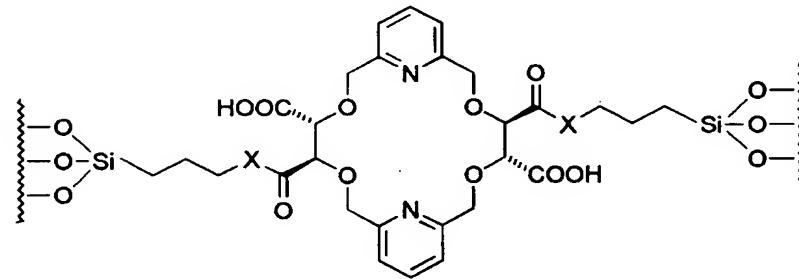
[2(R,3R,11R,12R)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane-2,3,11,12-tetracarboxylic acid] 혹은 광학활성인 비스파리디노-(18-크라운-6) 테트라카르복시산 2 [(4R,5R,15R,16R)-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-

Diastatricyclo[17.3.1.1^{8,12}]

도면 1



CSP 3, X = NH 혹은 S



CSP 4, X = NH 혹은 S